

بسمه تعالی

تغییرات ایمنی وابسته به جنس و هورمون در مالتیپل اسکلروزیس (مجله نورولوژی اسکاندیناوی ۲۰۱۵)

دکتر زهرا نظری، داروساز، عضو هیئت مدیره انجمن ام اس مازندران

مشابه با بسیاری از بیماری های خودایمنی دیگر، مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) در میان زنان نسبت به مردان شایع تر است، و بروزش در میان زنان بالاتر است. همچنین بین مردان و زنان اختلافات کیفی در مسیر بیماری وجود دارند، برخلاف بیماران مرد تجربه کننده پیشرفت افزایشی بیماری، آتروفی مغز و اختلال شناختی. در طول بارداری، زنان مبتلا به ام اس بطور بارز سرعت ریلاپسی عمدتاً کاهش یافته دارند، در حالیکه خیلی زود پس از فراغت از زایمان، فعالیت بیماری بر می گردد، اغلب حتی در یک سطح بالاتر از آنچه در سال پیش از بارداری دیده شد. دلایل برای فعالیت افزایشی پس از وضع حمل کاملاً شفاف نیستند، اما فاکتورهایی مثل کاهش ناگهانی در سطوح استروژن بلافاصله بعد از فراغت از زایمان و احتمالاً کاهش وضعیت سرکوبگر ایمنی بارداری مهم هستند. شواهد اجباری وجود دارد که استروژن، پروژسترون، و تستسترون پاتولوژی ام اس را با القاء پاسخ های ایمنی و با همکاری با مکانیسم های ترمیمی در سیستم عصبی کنترل می کنند. هورمون ها ممکن است چنین بینش های مهمی به سوی پیشگیری و درمان بیماری ام اس پیشنهاد کنند. در این بازنگری، دلایل احتمالی برای سوگیری جنسی در بیماری های خودایمنی بحث خواهد شد. تغییرات مربوط به بارداری در ام اس، شامل تاثیر بارداری بر فعالیت بیماری، ازدیاد ناتوانی طولانی مدت، و شیوع، بعلاوه مکانیسم های ایمونولوژیک و هورمونی که بالقوه این تغییرات را در بر می گیرند، بازنگری خواهد شد. سرانجام، تفکر حاضر بر تاثیر هورمون ها بر بروز تغییر یافته ام اس روشن خواهد شد.

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) یک بیماری التهابی مزمن سیستم اعصاب مرکزی (CNS) است که حدود 1 p.m. جمعیت سرتاسر جهان را تحت تاثیر قرار می دهد (۱). ام اس به وضوح در میان زنان شایع تر است، و به نظر می رسد بروزش در میان زنان بالاتر باشد (۲). فاکتورهای هورمونی چنین فرض می شوند که در تنظیم مسیر بیماری درگیر باشند. پاتوژنز ام اس پیچیده است و بطور مفروض چند فاکتور واکنش های بواسطه T و B-cell علیه مولکول های خودی را درگیر می کنند. این تخریب ویژه بافت CNS را منجر می شود (۳). بطور کلی شیوع ام اس در نواحی دوردست از اکوادور بالاتر است، و تاثیر ویتامین دی یا تماس اشعه UV بر استعداد ام اس تحت بررسی شدید است.

سوگیری جنسی در مالتیپل اسکلروزیس: دلایل برای شیوع اختلافات

سوگیری جنسی، که شیوع بالاتر بیماری های خودایمنی در میان زنان هست، امروزه بخوبی تشخیص داده می شود، نه تنها در ام اس بلکه در آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوز سیستمیک (۴،۵). جنس زن یک فاکتور خطر مستقل برای بروز ام اس قطعی از نظر بالینی بعد از نوریت اپتیک است (۶)، و زنان مبتلا به ام اس در مقایسه با مردان ضایعات التهابی بیشتر در MRI و نیز شروع زودتر بیماری دارند (۷،۸). مردان، از سوی دیگر، پیش آگهی بدتری دارند، سریعتر پیشرفت می کند، و درگیری مخچه ای بیشتر دارند (۹،۸). مردان همچنین خطر بالاتر PPMS دارند (۱۰). همچنین اختلافات وابسته به جنس در ادراک، اتصال عملکردی، و آتروفی ساب کورتیکال، در ازاء جنس مرد یک پیش گویی کننده مهم از ادراک بدتر می باشد (۱۱). مردان همچنین آتروفی ماده خاکستری بیشتر دارند و مستعدتر برای ضایعات T1 هستند (۱۲،۱۳). پس از نوریت اپتیک، مردان محتمل تر بودند که نازک کردن لایه رشته عصب رتینال را بروز دهند (۱۴) و سرانجام، مطالعات پاتولوژی پس از مرگ ثابت کرد که مردان نسبت به زنان کاهش بیشتر آکسون ها را از طناب نخاعی دارند (۱۵). دلایل برای این اختلاف ها شفاف نیست، اما محتمل است که زنان و افراد جوان تر ممکن است مکانیسم های ترمیمی قوی تر داشته باشند که بهبودی و ممانعت از بیماری پیشرونده را

سرریعتر حمایت می کنند. استروژن حداقل در مطالعات حیوانی اثرات نوروپروتکتیو قابل اثباتی دارد (۱۶)، و ظاهراً در میان زنان فرایندهای مخرب عصب را کاهش می دهد که ممکن است بخوبی با سطوح بالاتر استروژن مرتبط باشد. دلایل نهایی برای سوگیری جنسی در ام اس و سایر بیماری های خودایمنی غیر شفاف هستند، اما آنها ممکن است فاکتورهایی مثل اختلافات وابسته به جنس در پاسخدهی ایمنی و در پاسخ ها به عفونت، و اثرات مستقیم استروئید جنسی، و فاکتورهای ژنتیک پیوند خورده با جنس را شامل شوند. مردان و زنان با شروع دیروقت ام اس (تشخیص بالاتر از سن ۵۰ سال) بطور مشابه پیشرفت می کنند، درحالیکه مردان با شروع ام اس در یک سن بارز (تقریباً ۳۰ سال) سرریعتر از زنان پیشرفت می کنند (۱۷). این یافته ها بیان می کند که اندوکراین، تغییرات نوروبیولوژیک یا ایمونولوژیک، بالقوه با یانسگی ارتباط دارند، ممکن است علت اینکه زنان مسن تر مشابه تر با مردان رفتار می کنند این باشد.

فاکتورهای محیطی اغلب بعنوان علت فرضی برای شیوع بالای ام اس در میان زنان نام برده می شوند. زنان و مردان ممکن است پاسخ های مختلفی به فاکتورهای محیطی، مثل تماس خورشید و مکمل های ویتامین دی داشته باشند (۱۸). جالب توجه، مکمل ویتامین دی نشان داد در زنان مبتلا به ام اس نسبت به مردان اثر تعدیل کننده ایمنی بزرگی دارد (۱۹). ویتامین دی بر لنفوسیت زنان بسیار قوی تر عمل می کند، و این اثر در سطح ناقلین ویتامین دی و آنزیم های غیرفعال کننده ویتامین دی میانجی گری شد (۲۰). علاوه بر این، وقتی نقش ویتامین دی در انسفالومیلیت خودایمنی تجربی (EAE) بررسی شد، تنها موش های ماده بر روی تغذیه با یک رژیم غنی شده از ویتامین دی مسیر بیماری خفیف تر داشتند (۲۱). این یافته ها ممکن است برای پیگیری بعدی ارزشمند باشند، چنانچه اثرات تعدیل کننده مختلف ویتامین دی بر مردان همانند زنان برای مثال، در درمان کارازمایی های ارزیابی کننده پتانسیل اثرات درمانی ویتامین دی بر ام اس ممکن است مهم باشند (۲۲).

در زنان همانند مردان تنوع ذاتی در پاسخ های ایمنی وجود دارد، که ممکن است برای شیوع بالاتر بیماری های خودایمنی در میان زنان به حساب آید. اخیراً نشان داده شده که زنان بواسطه اینترفرون گاما یک پاسخ ایمنی TH1 قوی تر دارند (۲۳). علاوه بر این، پاسخ های ایمنی به آنتی ژن میلین در میان زنان مبتلا به ام اس نسبت به در میان مردان مبتلا به ام اس بیشتر هستند (۲۴). چندین مطالعه حیوانی نشان داد که موش های ماده در مقایسه با نرها ظرفیت تولید آنتی بادی بیشتر (۲۵)، پاسخ های بواسطه سلولی افزایش یافته، و تولید افزایشی اینترفرون گاما، IL-1، و IL-6 دارند (۲۶). مطالعات واکسیناسیون انسانی الگوهای مشابه را تایید کرده اند (۲۷).

سرانجام، مطالعات ژنتیک به نظر نمی رسد توضیح روشنی از اختلاف جنس در استعداد ام اس را بیان کند. به وضوح، این عرصه بررسی بیشتر نیاز دارد در نتیجه سابقاً مطالعات ارتباطی ژنوم برای جنس، چشم پوشی بالقوه یک اثر، چنانچه اکنون، از پلی مورفیسم های تک هسته ای بر خطر ام اس صرفاً در یک جنس کنترل کردند (۲۸).

اثر بارداری بر فعالیت بیماری ام اس

بطور بارز شیوع ام اس در طول سال های باروری رخ می دهد. از اینرو بارداری در میان بیماران مبتلا به ام اس پدیده ای رایج است، و با تولید مثل و پیامد برنامه ریزی خانوادگی روابط بیشتری دارند (۲۹). بخوبی شناخته شده که بارداری یک تاثیر قوی بر فعالیت بیماری ام اس دارد، و بطور بارز، یک فراوانی ریلپس کاهش یافته در طول نیمه دوم بارداری دیده می شود. در طول سه ماهه سوم، سرعت ریلپس حتی ۷۰٪ کمتر نسبت به زمان قبل بارداری است (۳۰، ۳۱). پس از فراغت از زایمان، بیماری ام اس غالباً بدتر می شود، با ریلپس های فراوان در دوره پس از وضع حمل و بیشترین فراوانی ریلپس طی سه ماه پس از فراغت از زایمان (۳۲). دلایل برای فعالیت افزایشی پس از وضع حمل کاملاً شفاف نیستند، اما احتمالاً توضیحات فاکتورهایی مثل کاهش ناگهانی در سطوح استروژن و برگشت سریع عملکرد ایمنی مادر به حالت پیش از بارداری نرمال هستند (۳۳). در حقیقت، وضعیت پس از فراغت از زایمان می تواند حتی به یک پدیده مشابه سندروم التهابی تجدید ایمنی (IRIS) نسبت داده شود، چنانچه با مثال هایی توسط Saraste و همکارانش نشان داده شد (۳۴). اهمیت هورمون ها بر فعالیت ام اس همچنین توسط تجارب از تکنولوژی تولیدمثل مصنوعی نمایان شد، جاییکه آن نشان داده شد که درمان بیمار ام اس با آگونست های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین می تواند منجر به خطر افزایشی قابل توجه برای ریلپس ها به علاوه فعالیت التهابی افزایشی بیماری شود.

که توسط ضایعات روی MRI در مدت سه ماه اندازه گیری می شود. این شاید به سطوح پایین استروژن نسبت داده شود که بالا برنده محیطی پیش التهابی است (۳۵،۳۶).

اثر بارداری بر تجمع ناتوانی طولانی مدت

تجمع ناتوانی پایدار در ام اس از طریق بهبود ناکامل ریلایس ها و یا بدلیل پیشرفت بی سر و صدای بیماری که احتمالاً به فرایندهای مخرب عصب مرتبط است، حاصل می شود (۱). شواهد بر این اساس که چگونه بارداری تجمع ناتوانی را تحت تاثیر قرار می دهد، تا حدودی متضاد است. اکثر مطالعات اثر قابل توجهی از بارداری را بر ناتوانی گزارش نمی کند. یک مطالعه گذشته نگر کانادایی اثر بارداری بر ناتوانی طولانی مدت وابسته به ام اس را در ۱۸۵ خانم آنالیز کرد. هیچ ارتباطی بین ناتوانی و کل مدت بارداری نیافتند. زمان بارداری مرتبط با شروع ام اس و تعدیل بیماری وابسته به بارداری اثری بر ناتوانی نداشت (۳۷). یک مطالعه فرانسوی، که ۱۲۵ بیمار مبتلا به ام اس را برای ۱۰ سال بصورت آینده نگر پیگیری کرد، نشان داد که بارداری اثری بر ناتوانی در ام اس نداشت (۳۸). چند مطالعه دیگر هم هیچ نیافتند (۳۹، ۴۰). از سوی دیگر، مطالعه ای آینده نگر سونسی بر پایه جمعیت با ۲۵ سال پیگیری بطور قابل توجهی خطر بیشتر تغییر حالت به وضعیت پیشرونده ثانویه بعد بارداری را، در مقایسه با حالت عدم باروری گزارش کرد. دو گروه از نظر سن، طول مدت ام اس، و کمبود نورولوژیکی در ۱۶ دسته مطابق بودند. بنابراین، ریسک ام اس در زنان با سن (۲۰-۵۰ سال) در مرحله عدم باروری افزایش می یابد (۴۱). در مطالعه ای اخیر اثری مشابه گزارش شد (۴۲). داده ها از دو سال پیگیری پس از وضع حمل، براساس بیماران از مطالعه ی RRIMS، اثر بارداری بر ناتوانی را اثبات نکرد (۴۳). تعداد متوسط بارداری ها هم در قبل و هم در بعد شروع ام اس در میان گروه هایی که براساس ناتوانی دسته بندی شدند، مختلف نبود. سه مطالعه گذشته نگر، شامل بیش از ۲۰۰۰ زن مبتلا به ام اس از زمان شروع تا رسیدن به مراحل گردشی مهم زندگی در پیشرفت ارزیابی شدند، و در زنان مبتلا به ام اس که بعد شروع ام اس بچه دار شدند در مقایسه با زنانی که بچه نداشتند زمان طولانی تری یافتند (۴۰،۴۴،۴۵). بعد تصحیح برای سن شروع، نتایج در دو مطالعه بلژیکی قابل توجه باقی ماند (۴۰،۴۴). اما در مطالعه بزرگ کانادایی ظاهر نشد (۴۵). مطالعه چهارم در میان زنان با شروع ریلایس ام اس که بچه داشتند، صرف نظر از زمان تولد بچه، بعد مطابقت برای سن شروع، خطر کاهش یافته از رسیدن EDSS ۶ یافت. زمانیکه زنانی که تولد حداقل دو بچه را داشتند گزارش شدند، اهمیت حاصل شد (۴۶). برداشت متفق، با اینکه خطر ریلایس در دوره پس از وضع حمل افزایش یافت، هیچ نشانی از یک عارضه جانبی ناشی از تولد بچه بر دوره طولانی مدت ام اس موجود نیست. در عوض، مطالعاتی وجود دارند که بیان می کنند که بارداری ها ممکن است بر تجمع طولانی مدت بیماری سودمند باشند. این مطالعات باید بدلیل فاکتورهای مغل بالقوه، با احتیاط تفسیر شوند. برای مثال، احتمالاً بیماران که بیشتر مستعدند تا بچه داشته باشند نسبت به آنهایی که ناتوانی زودرس دارند را بصورت ملایم تحت تاثیر قرار می دهد و یک روش تطابقی با استفاده از سن، مدت، و معیار کمبود نمی تواند اختلافات در سرزندگی یا خستگی را که تصمیم بر بارداری را تحت تاثیر قرار خواهد داد را بپوشاند.

تغییرات ایمونولوژیک در طول بارداری- غلبه Th2 و هورمون های جنسی

بارداری موفق به توانایی سیستم ایمنی مادر به تحمل شمار جنین ناسازگار از نظر ژنتیکی بستگی دارد. یکی از توافقات مهم منجر به این تحمل ایمنی، تغییر مسیر در القاء، از تسلط سلول T کمکی (Th1) به سمت تسلط Th2 است. بطوریکه بارداری موفق یک حالت ایمنی بارز Th2 است، شگفت آور نیست که بیماری ایمنی غالب Th1، مثل ام اس و آرتريت روماتوئید، طی بارداری بهبود یابد (۴۷-۵۰). براین اساس، نشان داده شد با ایفای نقش از طریق القاء فعالیت آمین زدایی، استروژن ها توانستند خودایمنی بواسطه آنتی بادی را افزایش دهند (۵۱).

بهبود بیماری خودایمنی نوع Th1 در طی بارداری می تواند بدین گونه بعنوان یک "عارضه جانبی" از تلاش ذاتی دیده شود تا بارداری موفق را مطمئن سازد. در طی مسیر بارداری، سطوح استریول (E3) ناشی از جفت مکرراً افزایش می یابد (از ۰,۲ نانوگرم بر میلی لیتر قبل بارداری تا ۱۰ نانوگرم بر میلی لیتر در طول هفته های بارداری (۴۷)). مرتبط با این، یک کاهش نمایشی در فراوانی ریلایس ام اس در طی نیمه دوم بارداری مشاهده می شود. تغییرات ایمنی و تغییرات ذیل در فعالیت بیماری ام اس شاید به تغییرات هورمونی نسبت داده شوند. هورمون های ناشی از جفت،

استروژن ها، و پروژسترون می توانند مستقیماً عملکرد سلول های ایمنی را توسط علامتدهی از طریق گیرنده های استروژن و پروژسترون تحت تأثیر قرار دهند (۵۲). این منجر به تغییرات پیش یافتی در عملکرد سیستم ایمنی مادر می شود. اثر استروژن ها بر سیستم ایمنی وابسته به دوز و دو فازی است. بطور اساسی، استروژن ها در غلظت های طبیعی زنان، به ایمنی با واسطه سلولی کمک می کنند، اما در غلظت های بالا برای مثال، در طی بارداری، ضد التهاب هستند (۳۳). چند کارزمایی آزمایشی با هورمون های جنسی، شامل یکی با نتایج مقبول بسیار بر بازده های MRI با ۸ میلی گرم روزانه استریول خوراکی انجام داده شد (۵۳). مطالعه ای افزایشی اخیراً کامل شده از گلاتیرامر استات و استریول همچنین انتظار بیشتر برای سودمندی هورمون های جنسی در درمان ام اس ارائه داد. همچنین هورمون های جنسی دیگر، مثل پروژسترون و تستسترون، عملکرد ایمنی را در شماری روش ها تعدیل می کنند (۵۴-۵۶). اثرات ضد التهابی استروژن ها، پروژسترون ها، و تستسترون ها بخوبی توسط مطالعات *in vitro* مستند شدند، و استروژن ها شروع EAE را به تأخیر می اندازند (۵۷).

فاکتورهای بروز تحمل ایمنی در طی بارداری

تفسیر برای اینکه بهبود ام اس در طی بارداری بدلیل تسلط Th2 است و سطح افزایشی هورمون های جنسی احتمالاً ساده ترمی شود، و بسیاری تغییرات ایمونولوژیک در طول بارداری هم در سطح جفتی و هم بطور سیستمیک در مادر رخ می دهند (۵۸). فاکتورهای تنظیم کننده ایمنی که در طی بارداری موثرند شامل مولکول های علامتدهی بالا برنده تحمل و پروتئین های سرمی ویژه بارداری مثل HLA-G، CD200، Fas-ligand، alpha-fetoprotein، و indoleamine 2,3-dioxygenase هستند (۵۹،۶۱). تشخیص مکانیسم های ایمنی مسئول برای بهبود بیماری طی بارداری و فعالیت بیماری پس از وضع حمل در نتیجه توانایی از درک بهتر بیماری ام اس، یک رقابت بدلیل پیچیدگی تداخلات بین سیستم ایمنی، سیستم هورمونی، و سیستم عصبی است. گروه مطالعه ام اس و بارداری فنلاندی نمونه های خونی را براساس یک immunochip حاوی ۵۰۰۰ ژن درگیر در عملکرد ایمنی را آنالیز کرد (۶۲). نتیجه تشخیص دادن ژن ها در تغییرات سطوح بیان در همه بیماران مبتلا به ام اس پس از وضع حمل حداقل دو برابر در مقایسه با بارداری اما نه در هیچ یک از افراد کنترل بود، هدف پیدا کردن ژن هایی که در مسیر بارداری تغییر یافتند، و که این هم ممکن است با پاتولوژی ام اس مرتبط باشد، بود. بیان کاهش یافته ژن HLA-G در حالت پس از وضع حمل در همه بیماران مبتلا به ام اس اما نه در هیچ یک از مادران گروه کنترل سالم مشاهده شد. این توجه را بر روی این مولکول کلاس ۱ کمپلکس مطابقت بافتی غیر کلاسیک بزرگ جلب می کند. بطور منتخب بر سیتوتروفوبلاست ها در وجه مشترک مادر- جنین ابراز می شود، که ممکن است نقش مهمی در تحمل مادر از جنین بازی کند (۶۳). یافته ها در سطح پروتئین تایید شدند، و سطح کاهش یافته محلول HLA-G با وضعیت ریلپس افزایشی بیماران مبتلا به ام اس مرتبط شد (۶۲). HLA-G اثبات شد تا یک تنظیم کننده فعالیت بیماری ام اس باشد. سلول های HLA-G CD4 T خصوصیات سرکوبگر دارند و بعنوان یک تنظیم کننده جدید جمعیت T-cell مشخص شدند (۶۴،۶۵). HLA-G همچنین در کنترل التهاب در جابه جایی و ایمونولوژی تومور اهمیت دارد (۶۶). در مورد ام اس و بارداری، می توان فرض کرد که بیان کاهش یافته HLA-G با اختلال تعادل سلول های T خوداکنشی همکاری می کند، و این با فراوانی افزایش یافته ریلپس پس از وضع حمل همکاری می کند (۶۷).

جستجو در زیرگروه های لنفوسیت نشان می دهد که تعداد کل سلول های NK در طول بارداری، قبل افزایش دوباره پس از فراغت از زایمان، هم در میان بیماران مبتلا به ام اس و هم در میان گروه کنترل کاهش می یابد (۶۸). یک آزمون جزئی تر معلوم کرد که در عوض در بارداری دیر وقت تناسب سلول های NK CD56 افزایش می یابد (۶۹). بطور جالب، در پی درمان اینترفرون بتا و داکلیزومب همان شیوع افزایشی دیده می شود (۷۰،۷۱). همچنین شیوع بالاتر سلول های T تنظیم کننده CD4 CD25 در طی بارداری ام اس اثبات شد، و همه این پدیده ها در حالت پس از وضع حمل معکوس می شود (۴۹،۶۲،۶۹،۷۲،۷۳). بنابراین به نظر می رسد که مکانیسم ها برای نگهداری سلول های T خوداکنشی در بررسی در طی بارداری، تا حدی بدلیل اجتماع سلولی CD56 NK و تا حدی بدلیل HLA-G مثبت و سلول های T تنظیم کننده CD4 CD25 افزوده شوند. این مکانیسم بعد از زایمان فوراً ناپدید می شود.

فعالیت بیماری مربوط به بارداری و پیش از بارداری از جمله قوی ترین پیشگویی کننده های فعالیت بیماری پس از وضع حمل هستند (۴۳،۷۴،۷۵). در مطالعه بارداری در ام اس (RRIMS)، همچنین یک نمره EDSS بالاتر در

شروع بارداری، ریلایس های پس از وضع حمل را پیش گویی می کند (۷۵). فعالیت افزایشی پس از وضع حمل احتمالاً به کاهش ناگهانی در سطوح استروژن بلافاصله بعد از زایمان و کاهش حالت سرکوبگر ایمنی بارداری نسبت داده می شود (۶۲، ۶۹). مرتبط با این، غلظت بالا رفته سایتوکین های پیش التهابی در طی بارداری دیروقت نشان دادند تا با سرعت ریلایس بیشتر پس از وضع حمل مرتبط باشند (۷۶).

اثر بارداری بر نتایج تصاویر CNS

در طول بارداری تصویر برداری MRI، برای جنین یا برای تشخیصات مادر می تواند انجام شود. در موارد زیادی، بدلیل نگرانی های تنوری، MRI ها در طول سه ماهه اول انجام نمی شود. افزایش در دمای بدن، بویژه بطور موضعی در رحم، و ظهور سروصدای صوتی بعنوان یک خطر بالقوه اشاره شده است. در حیوانات، گادولینیوم نشان نداده که تراوتوزن باشد. به هر حال، سوابق امنیتی در نگرانی انسان ها از تجویز گادولینیوم در طول بارداری ناقص هستند. از اینرو، کاربرد گادولینیوم در طی بارداری باید پرهیز شود. Paavilainen و همکارانش (۳۲) اولین مطالعه MRI را از کوهورت بزرگ ام اس (از ۲۸ موضوع مطالعه ای) گزارش کردند، که فعالیت بیماری را طی بارداری و دوره پس از وضع حمل نشان داد که افزایشی قابل توجه در تعداد ضایعات T2 و ضایعات DWI- مثبت بعلاوه در ظرفیت کل ضایعات که از تصاویر FLAIR در اسکن های انجام شده بعد زایمان در مقایسه با اسکن های انجام شده طی بارداری، اندازه گیری شد، موجود بود. هیچ تغییری در تعداد ضایعات T1 مشاهده نشد. نیمی از بیماران فعالیت T2 را نشان دادند، و اکثریت اسکن های فعال پس از وضع حمل (۹/۱۴) در مدت ۵ هفته زایمان انجام شدند. این اشاره دارد که بطور معمول فعالیت بیماری ام اس در مراحل بسیار اولیه بعد زایمان رخ می دهد. بنابراین، ضایعات فعال همچنین در دو اسکن انجام شده در هفته های ۳۵-۳۷ بارداری مشاهده شدند، که بیان می کنند که تغییرات ممکن است در سیستم ایمنی مادر پیش از این در طی بارداری خیلی دیروقت بعنوان آمادگی برای زایمان جنین رخ دهد. بطور جالب، غلظت استریول خون پس از هفته ۳۵ بارداری شروع به کاهش می کند، منعکس کننده اختلال عملکرد افزایش طول عمر جنین است. در نتیجه، کاهش غلظت بالای استریول ممکن است منجر به افزایش در فعالیت ام اس در بیماران خاص شود. در نتیجه، طی دوره ۶ ماهه پس از وضع حمل، ۷۵٪ بیماران فعالیت ام اس را هم توسط ریلایس بالینی ام اس یا توسط فعالیت T2 در اسکن های MRI اثبات کردند. یک مطالعه با بکارگیری تصاویر پراکندگی سنگین نشان داد که مقادیر ADC کل مغز در دوره پس از وضع حمل نسبت به طی بارداری کمتر بودند. این تا حدی غیره منتظره بود و شاید با حالت فیزیولوژیک عروق مغزی در طول بارداری توضیح داده شود که صرف نظر از تغییرات در سنجش ضریب پخش به فعالیت ام اس مربوط باشد (۷۷). یک مطالعه کوچک دو بیمار مبتلا به ام اس را با استفاده از MRI سرتاسر بارداری پیگیری کرد (۷۸). این مطالعه بطور مشابه کاهش فعالیت MRI در طی دوره بارداری و فعالیت در فاز پس از وضع حمل را نشان داد. سرانجام، نشان داده شد که استریول دارویی تعداد ضایعات التهابی در MRI مغز بیماران مبتلا به ام اس را کاهش می دهد (۵۳).

اثر بارداری بر شیوع ام اس

همراستا با مشاهدات مسیر ملایم بیماری ام اس در طی بارداری، و فعالیت بالای بیماری پس از بارداری، ام اس به ندرت طی بارداری مشخص می شود. به هر حال، خطر بروز ام اس در دوره پس از وضع حمل بالا می رود (۷۵، ۷۹، ۸۰). آیا بارداری بر خطر ام اس در طولانی مدت تاثیر می گذارد موضوع چندین مطالعه بوده (۴). مشخص کردن برای تعیین اثر بارداری بر خطر ام اس بدلیل فاکتورهای بسیار محل مشکل است (۸۱). غیر قابل کنترل ترین از همه فاکتورها تصمیم زنان یا توانایی باردار شدن آنهاست، و ام اس صرفاً یکی از فاکتورهای بسیار است که برای تصمیم بنا می شود. یک مطالعه استرالیایی اخیر یافت که زوجیت و تعداد اولاد بیشتر با کاهش خطر اولین اتفاقات دمیلینه مرتبط بودند، اثر جمعی بهره وری از بارداری را تعیین می کند (۸۲). براساس این مطالعه، تعداد بالای فرزندان با خطر کاهش یافته اولین اتفاق دمیلینه در زنان، اما نه در مردان مرتبط بود. بطور توطئه آمیز، در مطالعه اخیر شامل ۶۰ بیمار با سندروم رادیولوژیکی منفرد (RIS) که برای ۷ سال پیگیری شدند، بیماران باردار محتمل تر بود تا ام اس بالینی را نسبت به آنهایی که باردار نشدند بروز دهند (۸۳). بنابراین، خطر برای تبدیل بالینی از CIS با بارداری تحت تاثیر بود، همین است، آن بیماریانی که باردار شدند سریعتر از آنانی که باردار نشدند به ام اس بالینی تبدیل گشتند.

فاکتورهای هورمونی پشتیبان بروز تغییر یافته ام اس

ام اس زنان را سه برابر بیشتر از مردان تحت تاثیر قرار می دهد، و این نسبت به نظر می رسد که افزایش یافته باشد (۵،۸۴،۸۵). فرض می شود که فاکتورهای متغیر هورمونی ممکن است تا حدودی پاسخگوی این باشد. جنس و هورمون های جنسی احتمالا" در تداخلات پیچیده با فاکتورهای محیطی (نورخورشید، ویتامین دی)، ژنتیک، اپی ژنتیک (انتقال آلل های خطر MHC)، و فرهنگی (شهرنشینی، تحصیلات زنان) دلالت دارند تا خطر ام اس و پیشرفت را تحت تاثیر قرار دهند.

اضافه وزن/ چاقی در سنین ۱۸ تا ۲۰، اما نه در کودکی (سن ۵-۱۰) یا بزرگسالی، ممکن است خطر ام اس را دو برابر کند (۸۶). این بیان می کند که سطوح متغیر هورمون های جنسی ممکن است با خطر افزایشی ام اس که توسط چاقی ایجاد می شود، همکاری کند. علاوه بر این تنها در بزرگسالان زن، چاقی در شروع ام اس ممکن است با خطر افزایشی مسیر ریلایس در شروع مرتبط شود (۸۷). ارتباط بین چاقی و ام اس توانست برای مثال، توسط هورمون لپتین، سطحی که در چاقی بالاتر است، میانجی گری شود (۸۸). لپتین یک هورمون پپتیدی است که توسط بافت چربی تولید می شود. از نظر ساختاری و عملکردی یک سیتوکین مشابه IL6 است که روی هیپوتالاموس عمل می کند و شناخته می شود که علاوه بر اثرات بر متابولیسم و جذب غذا، اثرات پیش التهابی داشته باشد. شیوع افزایشی رژیم غربی در بالا بردن سطوح لپتین در اجتماعات بسیار نتیجه گیری شد، که ممکن است با بروز افزایشی ام اس در این جمعیت ها همکاری کند، در حقیقت، یافت شد که سطوح لپتین در بیماران مبتلا به ام اس نسبت به گروه کنترل بالاتر باشد (۸۹). از اینرو، مصرف افزایشی رژیم غربی و هورمون لپتین ممکن است یک دلیل هورمونی برای شیوع افزایشی ام اس باشد. نقش ویتامین دی در اپیدمیولوژی ام اس و اثرات مختلفش بر مردان همانند زنان پیش از این در بالا بحث شده بود. همچنین باید توجه شود که آگاهی اجتماعی برای محافظت ملانوما که رفتار محافظ آفتاب را در طی دهه های اخیر تغییر داده است، منجر به کاهش ساعات خورشید برای مردان همانند زنان می شود. محرومیت نور خورشید ممکن است، به هر حال، در زنان نسبت به مردان پیامد بدتری داشته باشد (۲۱) و این ممکن است بروز افزایشی ام اس بویژه در میان زنان را مفصل تر توضیح دهد. فاکتور خطر دیگر که ممکن است منجر به بروز افزایشی ام اس شود استعمال دخانیات است. یک افزایش نسبی در استعمال دخانیات در زنان پیشنهاد شده بود تا حدودی بروز افزایشی ام اس دیده شده در زنان را توضیح دهد (۹۰،۹۱). علاوه بر این، سیگار کشیدن که ممکن است بخصوص خطر ام اس در زنان را افزایش دهد، از طرف دیگر بیان کننده نقشی برای فاکتورهای هورمونی است. یک مکانیسم پیشنهادی بین جنس و استعمال دخانیات ممکن است یک توانایی افزایشی باشد تا سطوح افزایشی سلول های T بالغ عمل کننده محیطی (OKT3) در زنان سیگاری جاری شود (۹۲). در مجموع، سطوح ایمونوگلوبین G ضد ویروس EBV ممکن است بطور مثبت با جنس زن و HLA-DR2 مرتبط باشد، که بیان کننده یک اختلاف وابسته به جنس حتی در خطر ام اس وابسته به EBV است (۹۳).

سرانجام، گرچه سن زایمان بالاتر مادر در خودش با خطر ام اس مرتبط نشد، تعداد کمتر اولاد ممکن است تا حدی شیوع افزایشی ام اس زنان را توضیح دهد (۸۲). برای مثال، سن میانگین در اولین زایمان از ۲۳،۲ سال در ۱۹۶۱ به ۳۱،۹ سال در ۲۰۰۸ در استرالیا بالا رفته است.

فهمیدن مکانیسم ها

فهمیدن روش های پیچیده که کدام فعالیت بیماری خودایمنی را کنترل می کنند مزایای بالقوه زیادی دارد. ممکن است در انتخاب درمان برای بیماران در جنبه های فردی بیشتر کمک کند، بیان کند که مردان و زنان ممکن است به درمان ها بطور متفاوت پاسخ دهند. ممکن است حتی روشی فراهم کند تا مستقیما" هورمون های جنسی بصورت درمانی بکار روند، چنانچه پیش از این تلاش شده بود. بطور واضح عملکرد هورمون ها علاوه بر نقش های کلاسیک علامتدهی بین ارگان ها و بافت ها در تنظیم فعالیت های رفتاری و فیزیولوژیکی تعدیل ایمنی و محافظت عصبی را شامل می شود. تشخیص مکانیسم های ایمنی پاسخگوی بهبود بیماری در طی بارداری و فعالیت بیماری پس از وضع حمل توانست درک بهتری از پاتولوژی بیماری ام اس فراهم کند. بخصوص، آن توانست روش هایی فراهم کند تا کاربرد درمانی

فاکتورهای تولروژنیک مرتبط با بارداری را موجب شود و بنابراین کمک کند تا با نفوذ، درمان های ایمن غیر از آنچه در حال حاضر قابل دسترس هستند بهتر توسعه یابند.

منابع:

۱. COMPSTON A, COLES A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17.
۲. ORTON SM, HERRERA BM, YEE IM et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006;5:932–6.
۳. NYLANDER A, HAFNER DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012;122:1180–8.
۴. VOSKUHL RR, GOLD SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol* 2012;8:255–63.
۵. ORTON SM, RAMAGOPALAN SV, BROCKLEBANK D et al. Effect of immigration on multiple sclerosis sex ratio in Canada: the Canadian Collaborative Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:31–6.
۶. SWANTON JK, FERNANDO KT, DALTON CM et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:156–65.
۷. POZZILLI C, TOMASSINI V, MARINELLI F, PAOLILLO A, GASPERINI C, BASTIANELLO S. ‘Gender gap’ in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *Eur J Neurol* 2003;10:95–7.
۸. BERGAMASCHI R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:423–47.
۹. CONFAVREUX C, VUKUSIC S, ADELEINE P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770–82.
۱۰. WEINSHENKER BG, RICE GP, NOSEWORTHY JH, CARRIERE W, BASKERVILLE J, EBERS GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114(Pt 2):1045–56.
۱۱. SCHOONHEIM MM, POPESCU V, RUEDA LOPES FC et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:1754–61.
۱۲. ANTULOV R, WEINSTOCK-GUTTMAN B, COX JL et al. Gender-related differences in MS: a study of conventional and nonconventional MRI measures. *Mult Scler* 2009;15:345–54.
۱۳. POZZILLI C, FALASCHI P, MAINERO C et al. MRI in multiple sclerosis during the menstrual cycle: relationship with sex hormone patterns. *Neurology* 1999;53:622–4.

- .14 COSTELLO F, HODGE W, PAN YI et al. Sex-specific differences in retinal nerve fiber layer thinning after acute optic neuritis. *Neurology* 2012;79:1866–72.
- .15 GANTER P, PRINCE C, ESIRI MM. Spinal cord axonal loss in multiple sclerosis: a post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999;25:459–67.
- .16 WISDOM AJ, CAO Y, ITOH N, SPENCE RD, VOSKUHL RR. Estrogen receptor-b ligand treatment after disease onset is neuroprotective in the multiple sclerosis model. *J Neurosci Res* 2013;91:901–8.
- .17 BOVE RM, HEALY B, AUGUSTINE A, MUSALLAM A, GHOLIPOUR T, CHITNIS T. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1472–9.
- .18 KRAGT J, VAN AMERONGEN B, KILLESTEIN J et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009;15:9–15.
- .19 CORREALE J, YSRRAELIT MC, GAITAN MI. Gender differences in 1,25 dihydroxyvitamin D3 immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects. *J Immunol* 2010;185:4948–58.
- .20 CORREALE J, VILLA A. Role of CD8+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:625–38.
- .21 SPACH KM, HAYES CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol* 2005;175:4119–26.
- .22 BHARGAVA P, CASSARD S, STEELE SU et al. The Vitamin D to Ameliorate Multiple Sclerosis (VIDAMS) trial: study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis. *Contemp Clin Trials* 2014;39:288–93.
- .23 ZHANG MA, REGO D, MOSHKOVA M et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and γ regulate IFN γ and IL-17A production by human T cells in a sex-specific way. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109: 9505–10.
- .24 MOLDOVAN IR, COTLEUR AC, ZAMOR N, BUTLER RS, PELFREY CM. Multiple sclerosis patients show sexual dimorphism in cytokine responses to myelin antigens. *J Neuroimmunol* 2008;193:161–9.
- .25 EIDINGER D, GARRETT TJ. Studies of the regulatory effects of the sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation. *J Exp Med* 1972;136:1098–116.
- .26 WEINSTEIN Y, RAN S, SEGAL S. Sex-associated differences in the regulation of immune responses controlled by the MHC of the mouse. *J Immunol* 1984;132:656–61.
- .27 MICHAELS RM, ROGERS KD. A sex difference in immunologic responsiveness. *Pediatrics* 1971;47:120–3.

- .۲۸ HARBO HF, GOLD R, TINTORE M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6:237–48.
- .۲۹ MILLER DH, FAZEKAS F, MONTALBAN X, REINGOLD SC, TROJANO M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:527–36.
- .۳۰ CONFAVREUX C, VUKUSIC S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Curr Opin Neurol* 2002;15:257–66.
- .۳۱ JALKANEN A, ALANEN A, AIRAS L, Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler* 2010;16:950–5.
- .۳۲ PAAVILAINEN T, KURKI T, PARKKOLA R et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:1216–21.
- .۳۳ WHITACRE CC, REINGOLD SC, O’LOONEY PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999;283:1277–8.
- .۳۴ SARASTE MH, KURKI T, AIRAS LM. Postpartum activation of multiple sclerosis: MRI imaging and immunological characterization of a case. *Eur J Neurol* 2006;13:98–9.
- .۳۵ MICHEL L, FOUCHER Y, VUKUSIC S et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:796–802.
- .۳۶ CORREALE J, FAREZ MF, YSRRAELIT MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012;72:682–94.
- .۳۷ WEINSHENKER BG, HADER W, CARRIERE W, BASKERVILLE J, EBERS GC. The influence of pregnancy on disability from multiple sclerosis: a population-based study in Middlesex County, Ontario. *Neurology* 1989;39:1438–40.
- .۳۸ ROULLET E, VERDIER-TAILLEFER MH, AMARENCO P, GHARBI G, ALPEROVITCH A, MARTEAU R. Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56: 1062–5.
- .۳۹ MAGYARI M, KOCH-HENRIKSEN N, PFLEGER CC, SORENSEN PS. Reproduction and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:1604–9.
- .۴۰ D’HOOGE MB, NAGELS G, UITDEHAAG BM. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:38–41.
- .۴۱ RUNMARKER B, ANDERSEN O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995;118(Pt 1):253–61.
- .۴۲ HOUTCHENS M. Multiple sclerosis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:342–9.

- .۴۳ VUKUSIC S, HUTCHINSON M, HOURS M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353–60.
- .۴۴ VERDRU P, THEYS P, D’HOOGHE MB, CARTON H. Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96:38–41.
- .۴۵ RAMAGOPALAN S, YEE I, BYRNES J, GUIMOND C, EBERS G, SADOVNICK D. Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:793–5.
- .۴۶ D’HOOGHE MB, HAENTJENS P, NAGELS G, D’HOOGHE T, DE KEYSER J. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2012;259:855–61.
- .۴۷ KAAJA RJ, GREER IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294:2751–7. 48.
- .۴۸ WEGMANN TG, LIN H, GUILBERT L, MOSMANN TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353–6.
- .۴۹ SANCHEZ-RAMON S, NAVARRO AJ, ARISTIMUNO C et al. Pregnancy-induced expansion of regulatory T-lymphocytes may mediate protection to multiple sclerosis activity. *Immunol Lett* 2005;96:195–201.
- .۵۰ SARASTE M, RYYNANEN J, ALANEN A et al. Cerebrospinal fluid findings in multiple sclerosis patients before, during and after pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1195–6.
- .۵۱ PAUKLIN S, SERNADEZ IV, BACHMANN G, RAMIRO AR, PETERSEN-MAHRT SK. Estrogen directly activates AID transcription and function. *J Exp Med* 2009;206: 99–111.
- .۵۲ POLANCZYK M, ZAMORA A, SUBRAMANIAN S et al. The protective effect of 17b-estradiol on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated through estrogen receptor-a. *Am J Pathol* 2003;163:1599–605.
- .۵۳ SICOTTE NL, LIVA SM, KLUTCH R et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002;52:421–8.
- .۵۴ KURTH F, LUDERS E, SICOTTE NL et al. Neuroprotective effects of testosterone treatment in men with multiple sclerosis. *Neuroimage Clin* 2014;4:454–60.
- .۵۵ ELENKOV IJ, HOFFMAN J, WILDER RL. Does differential neuroendocrine control of cytokine production govern the expression of autoimmune diseases in pregnancy and the postpartum period? *Mol Med Today* 1997;3:379–83.

- .56 PICCINNI MP, GIUDIZI MG, BIAGIOTTI R et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995;155:128–33.
- .57 SPENCE RD, VOSKUHL RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol* 2012;33:105–15.
- .58 MOR G, CARDENAS I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:425–33.
- .59 IRONY-TUR-SINAI M, GRIGORIADIS N, LOURBOPOULOS A, PINTO-MAARAVI F, ABRAMSKY O, BRENNER T. Amelioration of autoimmune neuroinflammation by recombinant human alpha-fetoprotein. *Exp Neurol* 2006;198:136–44.
- .60 CLARK DA. Tolerance signaling molecules. *Chem Immunol Allergy* 2005;89:36–48.
- .61 BEBO BF Jr, DVEKSLER GS. Evidence that pregnancy specific glycoproteins regulate T-cell function and inflammatory autoimmune disease during pregnancy. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:231–7.
- .62 AIRAS L, NIKULA T, HUANG YH, LAHESMAA R, WIENDL H. Postpartum-activation of multiple sclerosis is associated with down-regulation of tolerogenic HLA-G. *J Neuroimmunol* 2007;187:205–11.
- .63 ROUAS-FREISS N, GONCALVES RM, MENIER C, DAUSSET J, CAROSELLA ED. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:11520–5.
- .64 WIENDL H, FEGER U, MITTELBRONN M et al. Expression of the immune-tolerogenic major histocompatibility molecule HLA-G in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Brain* 2005;128:2689–704.
- .65 FEGER U, TOLOSA E, HUANG YH et al. HLA-G expression defines a novel regulatory T cell subset present in human peripheral blood and sites of inflammation. *Blood* 2007;110:568–77.
- .66 LEMAULT J, ROUAS-FREISS N, CAROSELLA ED. Immunotolerogenic functions of HLA-G: relevance in transplantation and oncology. *Autoimmun Rev* 2005;4:503–9.
- .67 HUANG YH, AIRAS L, SCHWAB N, WIENDL H. Janus head: the dual role of HLA-G in CNS immunity. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:407–16.
- .68 SARASTE M, VAISANEN S, ALANEN A, AIRAS L. Clinical and immunologic evaluation of women with multiple sclerosis during and after pregnancy. *Gend Med* 2007;4:45–55.

- .٤٩ AIRAS L, SARASTE M, RINTA S, ELOVAARA I, HUANG YH, WIENDL H. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 2008;151:235–43.
- .٥٠ BIELEKOVA B, CATALFAMO M, REICHERT-SCRIVNER S et al. Regulatory CD56bright natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2Ra-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5941–6.
- .٥١ SARASTE M, IRJALA H, AIRAS L. Expansion of CD56Bright natural killer cells in the peripheral blood of multiple sclerosis patients treated with interferon-beta. *Neurol Sci* 2007;28:121–6.
- .٥٢ GILMORE W, ARIAS M, STROUD N, STEK A, MCCARTHY KA, CORREALE J. Preliminary studies of cytokine secretion patterns associated with pregnancy in MS patients. *J Neurol Sci* 2004;224:69–76.
- .٥٣ PATAS K, ENGLER JB, FRIESE MA, GOLD SM. Pregnancy and multiple sclerosis: feto-maternal immune cross talk and its implications for disease activity. *J Reprod Immunol* 2013;97:140–6.
- .٥٤ MCCOMBE PA, GREER JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:392–402.
- .٥٥ CONFAVREUX C, HUTCHINSON M, HOURS MM, CORTINOVIS-TOURNAIRE P, MOREAU T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998;339:285–91.
- .٥٦ LANGER-GOULD A, GUPTA R, HUANG S et al. Interferon- producing T cells, pregnancy, and postpartum relapses of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010;67:51–7.
- .٥٧ PAAVILAINEN T, KURKI T, FARKKILA M, SALONEN O, PARKKOLA R, AIRAS L. Lower brain diffusivity in postpartum period compared to late pregnancy: results from a prospective imaging study of multiple sclerosis patients. *Neuroradiology* 2012;54:823–8.
- .٥٨ VAN WALDERVEEN MA, TAS MW, BARKHOF F et al. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:327–9.
- .٥٩ KORN-LUBETZKI I, KAHANA E, COOPER G, ABRAMSKY O. Activity of multiple sclerosis during pregnancy and puerperium. *Ann Neurol* 1984;16:229–31.
- .٦٠ BIRK K, FORD C, SMELTZER S, RYAN D, MILLER R, RUDICK RA. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 1990;47:738–42.
- .٦١ DAMEK DM, SHUSTER EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:977–89.

- .⁸² PONSONBY AL, LUCAS RM, VAN DER MEI IA et al. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the AusImmune Study. *Neurology* 2012;78:867–74.
- .⁸³ LEBRUN C, LE PAGE E, KANTARCI O et al. Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort. *Mult Scler* 2012;18:1297–302.
- .⁸⁴ AHLGREN C, ODEN A, LYCKE J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler* 2011;17:901–8.
- .⁸⁵ WALLIN MT, CULPEPPER WJ, COFFMAN P et al. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service. *Brain* 2012;135:1778–85.
- .⁸⁶ MUNGER KL, CHITNIS T, ASCHERIO A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009;73:1543–50.
- .⁸⁷ MARRIE RA, HORWITZ RI, CUTTER G, TYRY T, VOLLMER T. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurol Scand* 2011;124:135–41.
- .⁸⁸ COPPACK SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60:349–56.
- .⁸⁹ MATARESE G, CARRIERI PB, LA CAVA A et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+)CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:5150–5.
- .⁹⁰ CELIUS EG, SMESTAD C. Change in sex ratio, disease course and age at diagnosis in Oslo MS patients through seven decades. *Acta Neurol Scand Suppl* 2009;198:27–9
- .⁹¹ KOCH-HENRIKSEN N, SORENSEN PS. The changing demographi pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010;9:520–32.
- .⁹² BURTON RC, FERGUSON P, GRAY M, HALL J, HAYES M, SMART YC. Effects of age, gender, and cigarette smoking on human immunoregulatory T-cell subsets: establishment of normal ranges and comparison with patients with colorectal cancer and multiple sclerosis. *Diagn Immunol* 1983;1:216–23.
- .⁹³ NIELSEN TR, PEDERSEN M, ROSTGAARD K, FRISCH M, HJALGRIM H. Correlations between Epstein-Barr virus antibody levels and risk factors for multiple sclerosis in healthy individuals. *Mult Scler* 2007;13:420–3.